

Aid for covering and/or filling bone defects and process for the production thereof

Patent Number: CH643732
 Publication date: 1984-06-29
 Inventor(s): SCHEICHER DENT HANS DR MED DR (DE)
 Applicant(s): SCHEICHER HANS (DE)
 Requested Patent: ☐ CH643732
 Application Number: CH19770015111 19780101
 Priority Number(s): CH19770015111 19780101
 IPC Classification: A61K6/02
 EC Classification: A61K6/097, A61L27/20, A61L27/22E, A61L27/46, A61L27/54
 Equivalents:

Abstract

The aid, which is particularly suitable for the insertion of intraosseal implants, consists of a solution which forms a gel at body temperature and is composed of physiological saline solution and a polysaccharide, e.g. agarose, and/or gelatin. To produce the aid, agarose and/or gelatin is boiled in physiological saline solution for dissolving and sterilising, and the resulting solution is kept at a temperature of 50 DEG C, which is above the temperature for solidification to the gel, until it is used.

Data supplied from the esp@cenet database - I2



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: A 61 K

6/02

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) PATENTSCHRIFT A5

(11)

643 732

(21) Gesuchsnummer: 15111/77

(73) Inhaber:
Dr. med. Dr. med. dent. Hans Scheicher, München
19 (DE)

(22) Anmeldungsdatum: 01.01.1978
Massgebende Daten für den Vorrang:
17.12.76; 12.12.77 (Art. 144 Abs. 2 PatG)

(72) Erfinder:
Dr. med. Dr. med. dent. Hans Scheicher, München
19 (DE)

(24) Patent erteilt: 29.06.1984

(45) Patentschrift
veröffentlicht: 29.06.1984

(74) Vertreter:
Dr. Conrad A. Riederer, Bad Ragaz

(54) Hilfsmittel zum Bedecken und/oder Ausfüllen von Knochendefekten und Verfahren zur Herstellung desselben.

(57) Das Hilfsmittel, das sich insbesondere zum Einsetzen von enossalen Implantaten eignet, besteht aus einer bei Körpertemperatur ein Gel bildenden Lösung aus physiologischer Kochsalzlösung und einem Polysaccharid, z.B. Agarose, und/oder Gelatine. Zur Herstellung des Hilfsmittels wird in physiologischer Kochsalzlösung Agarose und/oder Gelatine zur Auflösung und Sterilisierung gekocht und die entstandene Lösung bis zu ihrer Verwendung auf einer Temperatur von 50°C gehalten, die über der Erstarrungstemperatur zum Gel liegt.

PATENTANSPRÜCHE

1. Hilfsmittel zum Bedecken und/oder Ausfüllen von Knochendefekten, insbesondere zum Einsetzen von enossalen Implantaten, gekennzeichnet durch eine bei Körpertemperatur ein Gel bildende Lösung aus physiologischer Kochsalzlösung und zumindest einem Polysaccharid und/oder Gelatine.

2. Hilfsmittel nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch eine gew. bediffusionsfördernde Substanz, insbesondere Hyaluronidase in einer Menge von 7 I.E. bis 800 I.E., vorzugsweise 60 I.E. bis 90 I.E. pro cm³ des verflüssigten Mittels.

3. Hilfsmittel nach Anspruch 1 oder 2, gekennzeichnet durch einen Gehalt eines Antibiotikums und/oder Sulfonamids.

4. Hilfsmittel nach einem der vorstehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Zusatz an knochenbildenden und/oder ein Knochenwachstum fördernden Substanzen.

5. Hilfsmittel nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die knochenbildenden bzw. ein Knochenwachstum fördernden Substanzen Apatitkristalle in Pulverform enthalten.

6. Hilfsmittel nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass die knochenbildenden und/oder das Knochenwachstum fördernden Substanzen Natrium-, Lithium-, Kohlenstoff-, Magnesium-, Bor-, Fluor-, Silizium-, Phosphor-, Calcium-, Kalium- und/oder Yttrium-Ionen und/oder Ionen der Seltenen Erden in körperlöslicher Form enthalten.

7. Hilfsmittel nach einem der vorstehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch 2,5 Gew.-% bis 60 Gew.-%, vorzugsweise 5 Gew.-% bis 20 Gew.-% eines denaturierten Knochenmehls, bezogen auf die Menge des verflüssigten noch zuzusatzfreien gelierfähigen Mittels.

8. Hilfsmittel nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass als Polysaccharide Agar-Produkte oder Agar-Derivate verwendet sind.

9. Hilfsmittel nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass als Polysaccharid Agarose verwendet ist.

10. Hilfsmittel nach Anspruch 9, gekennzeichnet durch eine 0,6gewichtsprozentige bis 30gewichtsprozentige, bevorzugt 2gewichtsprozentige bis 2,5gewichtsprozentige Lösung von Agarose in physiologischer Kochsalzlösung.

11. Verfahren zur Herstellung eines Hilfsmittels zum Bedecken und/oder Ausfüllen von Knochendefekten, insbesondere zum Einsetzen von enossalen Implantaten, dadurch gekennzeichnet, dass man in physiologischer Kochsalzlösung zumindest ein Polysaccharid und/oder Gelatine zur Auflösung und Sterilisierung kocht, wobei Art und Menge des zumindest einen Polysaccharids und/oder der Gelatine so bemessen werden, dass beim Abkühlen auf Körpertemperatur ein stabiles Gel entsteht, und dass die entstandene Lösung bis zu ihrer Verwendung auf einer Temperatur gehalten wird, die über der Erstarrungstemperatur zum Gel liegt.

12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass die entstandene Lösung auf einer Temperatur gehalten wird, die bei 50°C liegt.

taten, d.h. in den Fällen, in denen das Knochengewebe und ein in dieses eingepflanzter Fremdkörper nicht mehr vollständig vom Gewebe verschlossen werden und ein Teil des Fremdkörpers über die Oberfläche des Weichteilgewebes hinaussteht, da in diesem Fall während des Heilungsprozesses zwischen dem Gewebe und dem Implantatkörper Bakterien eintreten können.

Anstelle eines Einwachsens des Implantats in den Knochenkörper kommt es dann vielfach zu einer Entzündung des umgebenden Gewebes, was zur Abstossung des Implantats führt oder zumindest zur Invagination von Weichteilgewebe zwischen Implantat und Knochen. Hierdurch werden die Erfolgsaussichten derartiger Eingriffe erheblich verringert. Besonders beim Einsetzen von Dental-Halbimplantaten, was neuerdings in grösserem Umfang durchgeführt wird, ergeben sich hierdurch erhebliche Schwierigkeiten. Man versucht, dort den Spalt zwischen dem Knochengewebe und dem Implantat möglichst gering zu halten, um ein rasches Einwachsen des Implantats zu gewährleisten, so dass dieses bald wieder belastbar ist. Dieser Spalt wird normalerweise durch Blutgerinnsel ausgefüllt, das dann durch Einwachsen von Osteoplasten in Knochengewebe umgebaut wird. Bei Störung der Blutgerinnung oder durch Infektion des Blutgerinnsels kommt es häufig zu einer Entzündung des umgebenden Knochengewebes und zu einer Abstossung des Implantats. Ähnliche Probleme bestehen auch beim zementfreien Einsetzen von Hüftgelenken, wie es neuerdings bei jüngeren Patienten praktiziert wird und beim operativen Behandeln der chronischen Osteomyelitis.

Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein Hilfsmittel zum Bedecken und/oder Ausfüllen von Knochendefekten, insbesondere zum Einsetzen von enossalen Implantaten zu schaffen, das einen sterilen Abschluss der Wundflächen ermöglicht und Zwischenräume zwischen Knochengewebe und Implantaten auszufüllen gestattet und das während des Nach- oder Einwachsens des Knochens aufgelöst oder resorbiert wird. Diese Aufgabe wird erfindungsgemäss durch eine bei Körpertemperatur ein Gel bildende Lösung aus physiologischer Kochsalzlösung und zumindest einem Polysaccharid und/oder Gelatine gelöst. Der Begriff physiologische Kochsalzlösung wird hier im weiteren Sinne verstanden, d.h. er soll jegliche körperverträgliche isotonische Lösung umfassen.

Beispiele hierfür sind die physiologischen Kochsalzlösungen im engeren Sinne (Solutio Natrii chlorati physiologica), die sogenannte Ringerlösung (1000 ml enthalten 8,6 g Natriumchlorid, 0,3 g Kaliumchlorid und 0,33 g Calciumchlorid), sowie Blutersatzsubstanzen, d.h. Infusions- und Standardinjektionslösungen, die beispielshalber in dem Verzeichnis pharmazeutischer Spezialpräparate der Mitglieder des Bundesverbandes der pharmazeutischen Industrie e.V. mit dem Titel «Rote Liste» 1975 unter den Nummern 56 001 bis 56 082; 56 086 bis 56 267 aufgeführt sind. Auch Mischungen dieser Substanzen sind hierunter zu rechnen.

Das erfindungsgemässe Hilfsmittel wird bei einer Temperatur auf die Wundflächen aufgetragen, die über der Erstarrungstemperatur der Lösung zum Gel liegt, jedoch unter der Temperatur, bei der eine dauernde Schädigung bzw. ein Koagulieren des Gewebes eintritt, was zwischen 50°C und 53°C der Fall ist. Beim Einsetzen von enossalen Dental-Halbimplantaten wird nach einer Blutstillung – die z.B. mittels eines mit dem Hilfsmittel selbst getränkten Tampon oder Gazestreifen erfolgen kann – die Wandung der Knochenhöhle mit dem Hilfsmittel bedeckt bzw. die ganze Knochenhöhle damit ausgefüllt. Anschliessend wird das Implantat eingeführt, so dass der gesamte Bereich zwischen der Wandung der Knochenhöhle und dem Implantat von dem Hilfsmittel ausgefüllt ist. Da dieses durch seine Abkühlung auf

Die Erfindung betrifft ein Hilfsmittel zum Bedecken und/oder Ausfüllen von Knochendefekten, insbesondere zum Einsetzen von enossalen Implantaten.

Bei Knochendefekten, wie sie im Falle von Knochenbrüchen, bei Operationen und Implantationen ins Knochengewebe auftreten, entsteht jeweils eine erhebliche Infektionsgefahr. Diese ist besonders gross bei enossalen Halbimplan-

die Körpertemperatur sofort zum Gel erstarrt, wird es von dem Wundsekret nicht unmittelbar herausgespült, so dass es die Wundhöhle während des Beginns des Heilungsvorganges steril abschliesst. Durch die Wahl der Materialien ist jedoch sichergestellt, dass das Hilfsmittel mit zunehmendem Einwachsen des Knochengewebes aufgelöst oder resorbiert wird und nicht als Zwischenschicht zwischen dem zu haltenden Implantat und dem Knochengewebe verbleibt.

Das erfindungsgemässe Hilfsmittel kann auch bei offenen Knochenbrüchen, bei Nagelungen und anderen Knochenoperationen verwendet werden, indem es auf den Knochen als bedeckende Schicht aufgetragen wird, und gebildete Hohlräume ausfüllt sowie bei der operativen Therapie der chronischen Osteomyelitis, wo es an die Stelle der sog. Eigenblut-Antibiotika-Plombe tritt (vgl. hierzu Münchener Medizinische Wochenschrift 112. Nr. 36, S 1585-90/1970 Artikel von H. Ecke; sowie Therapiewoche 23, Nr. 21, 1868, 1870, 1873/1973, Artikel von A. Bikfalvi).

Es ist zwar aus der DT-OS 2 154 272 bekannt, die Poren einer porösen Aussenschicht eines Implantats vor Ingebrauchnahme mit einer aufgetrockneten Schicht aus einer wasserlöslichen Substanz, z.B. Gelatine oder dergleichen, zu verschliessen und diese Substanz zu sterilisieren oder antibakteriell zu behandeln, wobei diese Schicht nach dem Implantieren durch die Körpersäfte gelöst wird, so dass die Gewebezellen in die nun freien Poren einwachsen können.

Das erfindungsgemässe Hilfsmittel enthält gemäss einer besonders bevorzugten Ausführungsform eine gewebediffusionsfördernde Substanz, insbesondere Hyaluronidase in einer Menge von etwa 7 I.E. bis etwa 800 I.E., vorzugsweise etwa 60 I.E. bis etwa 90 I.E. pro cm³ des verflüssigten Mittels. Die in dem Gel eingeschlossene gewebediffusionsfördernde Substanz, diffundiert in das anliegende Gewebe, unterstützt dort den Abbau von Blutgerinnseln und die zur Reorganisation notwendige Durchblutung sowie die Abfuhr von Schlackstoffen. Bezüglich der Hyaluronidase wird auf das Buch «The Enzymes» S 307 ff., Edit Paul D., Boyer Vol V 3 Aufl. Academ. Press 1971, und auf Chemielexikon, Römpf, 1974 S 1523 verwiesen. Als Beispiel für eine geeignete Hyaluronidase sei das Präparat Kinetin der Schering AG, D 1000 Berlin 65, genannt.

Das Hilfsmittel enthält des weiteren bevorzugt eine Zugabe eines Antibiotikums und/oder Sulfonamids. Bei Verwendung von normalerweise parenteral oder intravenös verabreichten Antibiotika und/oder Sulfonamiden erfolgt die Zugabe zweckmässigerweise in einer Menge von etwa 0,01–etwa 10% der wirksamen Substanz der normalen Tagesdosis pro Tagesmenge Individuum auf 1 cm³ des flüssigen Hilfsmittels. Ein günstiger Bereich für die Zugabe liegt zwischen 0,1 und 3%, vorzugsweise etwa 0,4–1%.

Bei Verwendung von für die lokale Anwendung vorgesehenen Antibiotika und Sulfonamiden wie z.B. Terramycin Pulver (Hersteller Pflizer, Deutschland) werden mit Vorteil 0,05–0,5 g, vorzugsweise etwa 0,1 g des Puders auf 1 cm³ des verflüssigten Hilfsmittels zugegeben.

Bei einer Verwendung von pulverisierten Marbaletten (Hersteller Bayer Deutschland), werden etwa 1–10, vorzugsweise 1–3 Presslinge auf 1 cm³ des verflüssigten Hilfsmittels zugegeben.

Die Bezeichnung Antibiotika ist hier allgemein zu verstehen. Unter Antibiotika werden daher auch die Penizilline, Cephalosporine, Chloramphenicol, Lincomycine und Makrolide, Peptolide und Polypeptide, Steptomycine und Tetracycline verstanden. Beispiele für derartige Antibiotika sind in dem Verzeichnis pharmazeutischer Spezialpräparate der Mitglieder des Bundesverbandes der pharmazeutischen Industrie e.V. mit dem Titel «Rote Liste» 1975 unter den Nummern 11 001 bis 11 220 aufgeführt.

Beispiele für die Sulfonamide sind in der oben genannten «Roten Liste» unter den Nummern 86 001 bis 86 045 aufgeführt. Wenn das Hilfsmittel Antibiotika und/oder Sulfonamide enthält, ist vor dessen Anwendung sicherzustellen, dass keine entsprechende Allergie besteht.

Durch den Einschluss in dem Gel wird eine Depotwirkung des Antibiotikums und/oder Sulfonamids erreicht, die im Normalfall durch die Bildung des Wundsekrets sofort aus der Wundhöhle herausgespült werden. Im Zusammenhang mit der gewebediffusionsfördernden Substanz, die sein Einbringen in das umgebende Gewebe erleichtert, wird auch die Tiefenwirkung des Antibiotikums bzw. Sulfonamids verbessert.

Es ist besonders zweckmässig, wenn das Hilfsmittel einen Zusatz an knochenbildenden und/oder ein Knochenwachstum fördernden Substanzen enthält, die aus dem Gel langsam zu dem sich bildenden Knochen diffundieren können, ohne vorzeitig ausgeschwemmt zu werden.

Als knochenbildende und/oder das Knochenwachstum fördernde Substanzen eignen sich ferner besonders Natrium-, Lithium-, Kohlenstoff-, Magnesium-, Bor-, Fluor-, Silicium-, Phosphor-, Calcium-, Kalium- und/oder Yttrium-Ionen der Seltenen Erden, die in körperlöslicher Form dem Hilfsmittel zugegeben sind, wobei Natrium-, Calcium-, Bor- und Phosphor-Ionen besonders vorteilhaft sind. Die Eignung der vorstehend genannten Ionen für eine Förderung des Anwachsens von Knochengewebe an dichter Aluminiumoxyd-Keramik ist aus der DT-AS 2 324 867 bekannt. Diese Ionen werden dort jedoch durch thermische Diffusion in die Oberfläche der Implantate eindiffundiert, wozu ein teurer und grosser technischer Aufwand notwendig ist. Eine weitere Schwierigkeit dieses Verfahrens ist die Dosierung der Ionen und die Zeitdauer, für die diese an das Gewebe abgegeben werden. Bei dem erfindungsgemässen Hilfsmittel lässt sich die Dosierung der Ionen durch die Beimischung zu der Lösung einfacher steuern.

Für ein Einwachsen von Implantaten werden in das Gel vorzugsweise auch Apatitkristalle in Pulverform – z. B. in einem Mörser zerkleinert – eingebracht, die bekanntermassen die Knochenregeneration stark beschleunigen. Neben natürlichen Knochenapatiten erscheinen Apatite, die zum Hydroxylapatit isomorph sind, besonders geeignet, insbesondere Calciumphosphat-Hydroxyl-Apatitkriställchen.

Die Zugabe erfolgt mit etwa 0,2–70 Gew.-%, vorzugsweise etwa 10–20 Gew.-%, bezogen auf die Menge des verflüssigten, noch nicht mit Zusätzen versehenen gelierfähigen Hilfsmittels. Weitere das Knochenwachstum fördernde Substanzen sind in der DT-OS 2 606 540 beschrieben. Sie können zu einem Pulver zerrieben den erwähnten Zusatz bilden.

Durch ihre Resorption an den Grenzflächen Ionen, die den Aufbau neuen Knochengewebes fördern. Dieser Vorteil konnte bei den bisherigen Techniken nicht ausgenutzt werden, da die Apatite rasch ausgeschwemmt wurden und ihre Dosierung an die interessierenden Stellen schwierig war.

Insbesondere in denjenigen Fällen, bei denen grosse Hohlräume von dem neu zu bildenden Knochen auszufüllen sind, empfiehlt es sich, eine Variante des erfindungsgemässen Hilfsmittels zu verwenden, bei der dem verflüssigten Mittel ein denaturiertes Knochenmehl zugegeben ist. Dieser Anteil des Knochenmehls beträgt zweckmässigerweise etwa 2,5 Gew.-% bis etwa 70 Gew.-%, vorzugsweise etwa 5 Gew.-% bis etwa 20 Gew.-%, bezogen auf die Menge des verflüssigten, noch nicht mit Zusätzen versehenen gelierfähigen Mittels.

Im folgenden wird ein Beispiel für die Herstellung von denaturisiertem Knochenmehl angegeben.

Wirbelknochen vom Kalb werden bei 100° C 8 Stunden getrocknet. Die getrockneten Knochen werden grob gemah-

len und anschliessend 24 Stunden in Äther entfettet. Nach dem Abtrocknen des Äthers wird das Knochenpulver 24 Stunden in 20% Wasserstoffsuperoxyd gegeben und nach Ablauf dieser Zeit 10 Min. in diesem gekocht. Dann wird das Wasserstoffsuperoxyd abgegossen. Das Material wird anschliessend getrocknet. Das so gewonnene Pulver aus maceriertem Knochen wird in einem Mörser sehr fein zerstossen und dann im Autoklav sterilisiert.

(Dieses Verfahren beruht auf Arbeiten von R. und A. Baumeister, siehe J. Bone Surg. 39 A 153 [1957].)

Die als Bestandteil des erfindungsgemässen Hilfsmittels verwandten Polysaccharide müssen gelierfähig sein, d. h. ihre Lösungen in physiologischer Kochsalzlösung im oben definierten weiteren und engeren Sinne muss nach Abkühlung auf Körpertemperatur zu einem festen Gel erstarrt sein. Bevorzugte derartige Polysaccharide sind Agar, weiterverarbeitete Produkte von Agar oder Derivate von Agar, da deren Erstarrungspunkt bei etwa 42°C liegt. Zu den gelbildenden Polysacchariden gehören ferner Pektin und Carragen, sowie Carubin und Duanan, welche letztere zwar selbst nicht gelieren, aber in Mischung mit anderen gelierfähigen Polysacchariden, deren Gelverfertigung begünstigen. Auch Mischungen verschiedener gelierfähiger Polysaccharide sind geeignet. Als besonders vorteilhaft hat sich Agarose erwiesen, die in Abhängigkeit von der Konzentration ihrer Lösung zwischen ungefähr 35 und 45°C zum Gel erstarrt. (Einzelheiten über die angegebenen Polysaccharide sind der folgenden Literatur zu entnehmen: Römpp, Chemielexikon 1974, S. 88 und dort angegebene Literatur; Ullmann Bd 13 S. 184 ff.; Araki (C.) Bull Chem. Soc. Japan 29 1956 S. 543; US-PS 3 423 396.

Das erfindungsgemässe Hilfsmittel zum Bedecken und/oder Ausfüllen von Knochendefekten enthält als gelbildende Lösung gemäss einer besonders vorteilhaften Ausführungsform eine 0,6 Gew.-%ige bis etwa 30 Gew.-%ige, vorzugsweise eine etwa 1 Gew.-%ige bis etwa 3 Gew.-%ige Lösung von Agarose in physiologischer Kochsalzlösung (Solutio Natrii chlorati physiologica).

Von den verschiedenen Sorten von Gelatine, siehe US Pharmacopoe USP XVIII, 1976 sind lediglich diejenigen geeignet, die in einer körperverträglichen isotonen Lösung bei Körpertemperaturen ein stabiles Gel bilden, d. h. ein Gel, das unter 35°C, vorzugsweise unter 40°C erstarrt und dessen Abbau in dem Körper eines Menschen oder Tieres erst nach einer Zeitdauer von einigen Tagen bis Wochen vollständig beendet ist. Als Beispiel sei Gelatine-Schwamm genannt, wie er zur Blutstillung verwendet wird (Hersteller Behringwerke Braun-Melsungen). Auch Mischungen aus Gelatine und den vorgenannten gelierfähigen Polysacchariden, die in isotonen Lösungen bei Körpertemperatur gelieren, können für das erfindungsgemässe Hilfsmittel verwendet sein.

Weitere Angaben über Gelatine sind dem Achema Jahresbericht 1970 S. 1223, dem Chemie Lexikon Römpp 1974 S. 1242 ff und der dort aufgeführten Literatur sowie der Broschüre von Rudolf Hinterwaldner «Struktur und Eigenschaften des Kollagens und seiner Umwandlungsprodukte», Ermittlungs- und Berichterstattung Moser-Verlag Garmisch-Partenkirchen Archiv Nr. 899 SKB. Nr. F 1940 zu entnehmen.

Die zur Bildung eines stabilen Gels jeweils optimale Konzentration der gelierfähigen Substanzen in dem erfindungsgemässen Hilfsmittel, d. h. der Polysaccharide und/oder Gelatine in den entsprechenden isotonen Lösungen kann durch einfache Versuche bestimmt werden. Geeignet sind hierbei Konzentrationen von etwa 0,5 bis 30 Gew.-%, vorzugsweise etwa 2 bis 5 Gew.-% der genannten gelierfähigen Substanzen, bezogen auf das als physiologische Koch-

salzlösung in weiterem Sinne bezeichnete isotonische Lösungsmittel.

Die Erfindung betrifft des weiteren ein Verfahren zur Herstellung eines Hilfsmittels zum Bedecken und/oder Ausfüllen von Knochendefekten, insbesondere zum Einsetzen von enossalen Implantaten, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man in physiologischer Kochsalzlösung zumindest ein Polysaccharid und/oder Gelatine zur Auflösung und Sterilisierung kocht, wobei Art und Menge des zumindest einen Polysaccharids und/oder der Gelatine so bemessen werden, dass beim Abkühlen auf Körpertemperatur ein stabiles Gel entsteht, und dass die entstandene Lösung bis zu ihrer Verwendung auf einer Temperatur gehalten wird, die über der Erstarrungstemperatur zum Gel liegt.

Gemäss einer bevorzugten Weiterbildung des Verfahrens werden der entsprechenden Lösung etwa 2,5 Gew.-% bis etwa 60 Gew.-%, vorzugsweise etwa 5 Gew.-% bis etwa 20 Gew.-% eines denaturierten Knochenmehls, bezogen auf die Menge des verflüssigten Mittels und/oder knochenbildende bzw. ein Knochenwachstum fördernde Substanzen, bevorzugt Apatit-Kristalle in Pulverform, und/oder Natrium-, Lithium-, Kohlenstoff-, Magnesium-, Bor-, Fluor-, Silicium-, Phosphor-, Calcium- und/oder Yttrium, Kalium-Ionen und/oder Ionen der Seltenen Erden in körperlöslicher Form zugegeben.

In einer Abwandlung des vorstehend beschriebenen Verfahrens werden dem zumindest einen Polysaccharid und/oder der Gelatine vor deren Auflösung und Kochen in der physiologischen Kochsalzlösung etwa 2,5 Gew.-% bis etwa 60 Gew.-%, vorzugsweise etwa 5 Gew.-% bis etwa 20 Gew.-% eines denaturierten Knochenmehls, bezogen auf die Menge des verflüssigten Mittels, und/oder knochenbildende bzw. ein Knochenwachstum fördernde Substanzen, bevorzugt Apatit-Kristalle in Pulverform, und/oder Natrium-, Lithium-, Kohlenstoff-, Magnesium-, Bor-, Fluor-, Silicium-, Phosphor-, Calcium-, Kalium- und/oder Yttrium-Ionen und/oder Ionen der Seltenen Erden in körperlöslicher Form zugegeben. Man geht somit von einer Trockensubstanz aus, die zumindest ein gelbildendes Polysaccharid enthält, und vermischt diese mit dem denaturierten Knochenmehl und gegebenenfalls den knochenbildenden Substanzen, wobei diese Trockenmischung vor Gebrauch mit einer entsprechenden Menge der physiologischen Kochsalzlösung vermischt und bis zur vollständigen Lösung der gelbildenden Substanz etwa 5 bis 30 min, vorzugsweise etwa 10 bis 15 min gekocht wird. Im Autoklav erfolgt anschliessend eine Sterilisierung bei etwa 120°C über etwa 10 bis 15 min.

Diese im Autoklav sterilisierte Lösung wird anschliessend abgekühlt und thermostatisiert auf einer über dem Erstarrungspunkt liegenden Temperatur bis zur Verwendung gehalten. Beim Aufbringen der Lösung auf eine offene Knochenwunde wird dafür Sorge getragen, dass diese nicht über 50°C heiss ist und vorzugsweise eine Temperatur von etwa 40 bis 45°C aufweist.

Gemäss einer Variante des erfindungsgemässen Verfahrens werden der sterilisierten Lösung eine gewebediffusionsfördernde Substanz, insbesondere Hyaluronidase in einer Menge von etwa 7 I.E. bis etwa 800 I.E., vorzugsweise etwa 60 I.E. bis etwa 90 I.E. pro cm³ der Lösung, und/oder Sulfonamid in den vorstehend angegebenen Mengen bei einer Temperatur zugegeben, die oberhalb der Erstarrungstemperatur zum Gel und unterhalb der thermischen Schädigungspunkte für die genannten Substanzen liegt. Temperaturen unter 50°C, vorzugsweise zwischen 45 und 50°C, sind hierfür geeignet.

Als Polysaccharide werden vorzugsweise Agar-Produkte oder Agar-Derivate, insbesondere Agarose, verwendet. Die Agarose wird zweckmässigerweise als Agarose-Pulver in An-

teilen von etwa 0,6 Gew.-% bis etwa 30 Gew.-%, bevorzugt etwa 1 Gew.-% bis etwa 3 Gew.-%, mit physiologischer Kochsalzlösung vermischt – wobei gegebenenfalls das denaturierte Knochenmehl und/oder knochenbildende Substanzen zugegeben werden – und anschliessend steril gekocht.

Für die praktische Verwendung des Hilfsmittels ist es besonders vorteilhaft, wenn die sterilisierte Lösung aus physiologischer Kochsalzlösung und zumindest einem Polysaccharid und/oder Gelatine und gegebenenfalls denaturiertem Knochenmehl und/oder knochenbildenden bzw. das Knochenwachstum fördernden Substanzen in Einmal-Spritzen abgefüllt wird. Die mit der flüssigen Lösung gefüllten Spritzen werden bei einer Temperatur gelagert, die über dem Erstarrungspunkt der Lösung zum Gel liegt, und stehen zur direkten Verwendung bereit. Es ist auch möglich, die sterilisierte Lösung in den Spritzen erkalten und damit zum Gel erstarren zu lassen. In diesem Fall müssen die Spritzen mit der in ihr befindlichen sterilisierten Lösung wieder über den Hysteresepunkt des Gels erwärmt werden, was vorzugsweise dadurch geschieht, dass man die Spritzen mit ihrem Inhalt für eine Zeitdauer von etwa 2 bis 5 min, vorzugsweise 2 Minuten in kochendes Wasser bzw. Wasserdampf gibt. Das Gelieren und Wiederverflüssigen sollte jedoch möglichst nicht mehrmals wiederholt werden, da sich hierdurch eine Alterung des Hilfsmittels ergibt, die seine Eigenschaften verschlechtert.

Wenn das erfindungsgemässe Hilfsmittel gewebediffusionsfördernde Substanzen und/oder Antibiotika enthalten soll, ist es notwendig, diese zur Vermeidung einer thermischen Schädigung der sterilisierten und bereits abgekühlten, jedoch noch über der Verfestigungstemperatur befindlichen Lösung beizugeben. Gleichzeitig können auch denaturiertes Knochenmehl und/oder knochenbildende bzw. das Knochenwachstum fördernde Substanzen zugegeben werden, falls diese nicht bereits bei dem Kochen des zumindest einen Polysaccharids und/oder der Gelatine mit der physiologischen Kochsalzlösung beigegeben waren.

Dies lässt sich am besten dadurch erzielen, dass man Chargen des gewebediffusionsfördernden Mittels und/oder des Antibiotikums und/oder der knochenbildenden bzw. der das Knochenwachstum fördernden Substanzen und/oder des denaturierten Knochenmehls, welche der jeweils von einer Spritze aufgenommenen Menge der sterilisierten Lösung entsprechen, steril in Trockenampullen abpackt. Das Volumen der Trockenampullen muss so bemessen sein, dass diese die in einer Spritze befindliche sterilisierte Lösung aufnehmen können. Vor der Verwendung des erfindungsgemässen Hilfsmittels wird dann die sterilisierte Lösung bei einer über der Erstarrungstemperatur zum Gel liegenden, aber unter der für die zugegebenen Agentien schädlichen Temperatur von etwa 50° C aus der jeweiligen Einmal-Spritze in die geöffnete Ampulle eingespritzt, dort mit den darin befindlichen Stoffen vermischt und anschliessend wieder in die Einmal-Spritze aufgezogen, mit der es, gegebenenfalls nach einer weiteren thermostatisierten Zwischenlagerung, bei der jedoch der Erstarrungspunkt zum Gel nicht unterschritten werden darf, seiner endgültigen Verwendung zugeführt wird.

Eine weitere, für den Vertrieb und die praktische Verwendung des Hilfsmittels besonders günstige Variante des Verfahrens besteht darin, dass man die physiologische Kochsalzlösung und das zumindest eine Polysaccharid und/oder Gelatine und gegebenenfalls denaturiertes Knochenmehl und/oder die knochenbildenden bzw. das Knochenwachstum fördernden Substanzen sowie gegebenenfalls auch das Sulfonamid vor dem Aufkochen steril in Ampullen abfüllt. Die Ampullen können bis zur Verwendung des Hilfsmittels gelagert werden, wonach ihr Inhalt zur Auflösung gekocht wird.

Dies geschieht vorzugsweise dadurch, dass man die Ampullen in ein kochendes Wasserbad bzw. Wasserdampf gibt. Die entstehende, bei Abkühlung ein Gel bildende Lösung wird vor Unterschreitung der Erstarrungstemperatur zum Gel in eine Einmal-Spritze aufgezogen, in welche bereits eine der in jeder Ampulle enthaltenen Menge entsprechende Charge des gewebediffusionsfördernden Mittels und/oder des Antibiotikums und/oder der knochenbildenden bzw. das Knochenwachstum fördernden Substanz und/oder des denaturierten Knochenmehls und gegebenenfalls des Sulfonamids abgefüllt ist.

Falls die in der Ampulle befindliche sterilisierte, gelbildende Lösung nicht unmittelbar gebraucht wird, kann sie nach einem Abkühlen und Erstarren durch Wiedererhitzen abermals verflüssigt und für eine Verwendung bereitgestellt werden. Dieser Vorgang ist jedoch aus den bereits genannten Gründen nicht beliebig oft wiederholbar. Sobald jedoch die sterilisierte gelbildende Lösung mit dem gewebediffusionsfördernden Mittel und/oder dem Antibiotikum vermischt ist, scheidet eine Wiederaufbereitung nach dem Erstarren zum Gel aus, da die gewebediffusionsfördernden Mittel und die Antibiotika durch ein Erhitzen auf die Verflüssigungstemperatur des Gels zerstört werden und ihre Wirksamkeit verlieren.

Das erfindungsgemässe, nach einem der vorstehend beschriebenen oder nach einem ähnlichen Verfahren hergestellte Mittel wird bevorzugt zum Einsetzen von enossalen Implantaten, insbesondere von Dental-Halbimplantaten, verwendet.

Man kann mit seiner Hilfe die durch eine Zahnextraktion entstehende Alveole ausfüllen, wobei nach der Abkühlung der flüssigen Lösung auf Körpertemperatur ein «Gel-Stöpsel» entsteht, der ein Eindringen von Bakterien verhindert und die Wunde abschliesst. Das Entstehen einer «trockenen Alveole» wird hierdurch sicher verhindert. Auch die Wahrscheinlichkeit von Nachblutungen und Schwellungen wird deutlich herabgesetzt. Die das Knochenwachstum fördernden Substanzen und/oder das denaturierte Knochenmehl führen zu einer schnellen Kallusbildung und zu einem geringen Schwund des Knochens. Die gewebediffusionsfördernden Substanzen und/oder ein Antibiotikum bzw. ein Sulfonamid beschleunigen den Heilungsvorgang an dem Knochen- und Weichteilgewebe.

Wenn in die Alveole des extrahierten Zahns, gegebenenfalls nach Vertiefung derselben, ein enossales Dental-Halbimplantat eingesetzt werden soll, wird zunächst und unmittelbar nach der Extraktion und gegebenenfalls einer Blutstillung ein mit dem erfindungsgemässen Hilfsmittel getränkter Gazestreifen oder Tampon in die Alveole eingebracht. Dieses Vorgehen ist auch anwendbar, wenn in die Alveole des gezogenen Zahnes kein Implantat eingesetzt werden soll, da es auch hier den Heilungsvorgang begünstigt.

Nach der zur Vorbereitung des eigentlichen Implantationsvorganges notwendigen Zeit wird der gelgetränkte Gazestreifen oder Tampon entfernt und das Implantat nach abermaligem Ausstreichen der Wundfläche mit dem erfindungsgemässen Hilfsmittel eingesetzt. Durch die homogene Abdichtung der Wundfläche kann die Zeitdauer zwischen Extraktion und Implantation bis etwa 14 Tage betragen.

Die folgenden Beispiele dienen zur weiteren Erläuterung der Erfindung:

Beispiel 1

2 g Agarose-Pulver werden mit 100 ml physiologischer Kochsalzlösung eine halbe Stunde gekocht. 2 cm³ der erhaltenen sterilisierten Lösung werden nach Abkühlung auf 50° C mit 150 I.E. Hyaluronidase (Produkt «Kinetin» der Firma Schering) und etwa 10 mg Terramycinpulver vermischt und thermostatisiert bis zur Verwendung bei einer Temperatur

von 50 °C gehalten. Das Material wurde zum Einsetzen von endossalen Dental-Halbimplantaten verwendet.

Hierbei wurde die Alveole des frisch extrahierten Zahnes zunächst mit einem Tampon oder Gazestreifen ausgetupft, der mit dem verflüssigten Hilfsmittel getränkt war. Anschliessend wurde die Alveole mit einem entsprechend getränkten Gazestreifen ausgefüllt, der erst unmittelbar vor dem Einsetzen des Implantats, d. h. etwa 48 Stunden, entfernt wurde. Die Alveole wurde sodann mit dem flüssigen Hilfsmittel ausgestrichen und nahezu aufgefüllt, worauf das Implantat eingeschoben und festgedrückt wurde.

Beispiel 2

2 cm³ der nach Beispiel 1 hergestellten Lösung werden zusätzlich mit etwa 20 mg pulverisierter Apatit-Kristalle ver-

mischt, so dass ein Gemisch entsteht, das sich besonders zum Einsetzen von Implantaten eignet.

Beispiel 3

2 cm³ der Lösung nach Beispiel 1 werden mit 0,7 g denaturiertem Knochenmehl versetzt, das nach dem vorgeschriebenen Verfahren von R. und A. Baumeister hergestellt ist. Die erhaltene Lösung dient besonders zum Ausfüllen von 10 bei Knochenoperationen entstehenden Hohlräumen.

Das Entnehmen der sterilisierten Lösung erfolgt jeweils mit einer 2 cm³ Glasspritze. Die Zusatzstoffe sind in 2 cm³ Trockenampullen sterilisiert abgepasst.